Aus dem Pathologischen Institut der Universität Basel
(Vorsteher: Prof. Dr. med. A. Werthemann)
Arbeit unter Leitung von Prof. Dr. med. S. Scheidegger

Multiple Entmarkungsherde des Gehirns bei Hypertonie

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

PIERRE WALTHER

von Kirchlindach (Kt. Bern)

1966

Juris Druck + Verlag Zürich
1967

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546022_0102

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Basel
(Vorsteher: Prof. Dr. med. A. Werthemann)
Arbeit unter Leitung von Prof. Dr. med. S. Scheidegger

Multiple Entmarkungsherde des Gehirns bei Hypertonie

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

PIERRE WALTHER

von Kirchlindach (Kt. Bern)

Juris Druck + Verlag Zürich
1967

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Von der Medizinischen Fakultät der Universität Basel genehmigt
auf Antrag von Prof. S. Scheidegger.
Tag der Promotion: 29. Juni 1966

I. EINLEITUNG

Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit zwei Beobachtungen herdförmiger, subcorticaler und corticaler Entmarkungen. Diese Entmarkungen stehen mit Hyalinosen der intracerebralen Gefäße in Verbindung. Als Grund der Gefäßhyalinose fand sich eine Hypertonie. In den beiden Beobachtungen handelte es sich um ältere Individuen mit den klinischen Zeichen einer starken, rasch progredienten Arteriosclerosis cerebri.

Es stellt sich das Problem, ob die vorliegenden Erkrankungen den sogenannten Encephalomyelitiden zuzurechnen sind, außerdem, ob die Hyalinosen in kausalem Zusammenhang mit den Entmarkungen stehen. Die Frage, welche Mechanismen den Entmarkungen zu Grunde liegen, wird diskutiert.

II. EIGENE BEOBACHTUNGEN

Anamnese: S. M., 81j., Frau.

Die Familienanamnese ergibt nichts Besonderes. Der Vater soll mit 67 Jahren angeblich an einem Blasenstein gestorben sein. Die Mutter starb angeblich mit 64 Jahren an einer inkarzerierten Hernie. Die Patientin hat zwei gesunde Kinder geboren.

Die eigene Anamnese konnte bei der diskussionsunfähigen Patientin nicht erhoben werden. Die Patientin war nach Angabe ihrer Tochter bis eineinhalb Jahre vor dem Tode noch rüstig gewesen. Zu diesem Zeitpunkt beobachtete die Tochter einen zunehmenden allgemeinen Abbau der geistigen und physischen Kräfte. In den letzten 4 Monaten vor dem Tode war die Patientin ruhelos, sie wollte ständig aus dem Bett steigen, zeitweise war sie verwirrt. Es traten Gleichgewichtsstörungen auf. Die Patientin konnte sich nicht mehr allein ernähren. Die Sehschärfe war stark herabgesetzt. Der damals zugezogene Augenarzt stellte eine Arteriosclerosis beider Augen fest und verabreichte der Patientin ein Nicotinsäurepräparat und ein Vitamin-A-Präparat.

Die Patientin mußte 10 Tage vor ihrem Ableben wegen der Verwirrtheitszustände bei allgemeiner Cerebralsklerose in die psychiatrische Klinik Hasenbühl in Liestal (Direktor Dr. A. Tschudin) eingewiesen werden. Man fand eine vollständig demente Patientin, sie war allseitig desorientiert, diskussionsunfähig. Es lagen Wortfindungsstörungen, Auffassungsstörungen und Perseverationen vor. Man stellte eine Abasie und Astasie fest, jedoch ohne Extremitätenlähmung. Außer einem nicht auslösbaren Achillessehnenreflex war der neurologische Status unauffällig. Es konnte eine Hypertonie von 180/110 mm Hg bestimmt werden, außerdem ein Lungenemphysem, ein Status varicosus beider Beine und ein herabgesetzter Visus.

Der psychische Zustand der Patientin änderte sich während der kurzen Hospitalisierung nicht. Einige Tage vor dem Tode mußte die Patientin künstlich ernährt werden, da sie die Nahrung nicht mehr schlucken konnte. Die durchgeführte Therapie mit dem Neurolepticum Chlorpromazin und mit einem Digitalispräparat blieb erfolglos. Unter Pulsanstieg auf 120/min. und Erhöhung der Temperatur auf 39,2 Grad trat trotz Einsetzen von Antibiotika und einem Sulfonamid der Exitus letalis ein.

Die klinische Diagnose lautete:

Hypostatische Pneumonie mit Herzversagen, senile Demenz. Arteriosclerosis cerebri. Arteriosclerosis der Arterie des Augenhintergrundes. Hypertension. Allgemeiner seniler Marasmus.

Die Autopsie SN 1854/62 (Protokoll auszugsweise) ergab: Leiche einer mittelgroßen, leicht adipösen Frau. Totenstarre nur schwach ausgebildet. Unterschenkel zeigen leichte Oedeme. Über dem Sacrum zweifrankenstückgroßer Decubitus. Thorax stark gewölbt und sehr steif, ebenso Brustwirbelsäule.

Brustsitus: bei Eröffnung des Thorax sinken die Lungen nur wenig zurück. Sie zeigen geblähte Randpartien, welche sich in der Medianlinie beinahe berühren.

Herz wenig größer als Leichenfaust. Linke Ventrikel sehr muskelkräftig, rechte Ventrikel stark dilatiert. Kranzgefäße zeigen umschriebene Intimapolster. Myocard auf Schnitt matt, braun-rot mit feinen weißlichen Schwielen.

Lungen stark gebläht. Unterlappen zeigen umschriebene, schlaffe, luftleere Bezirke. Bronchien zeigen gerötete, mit Schleim bedeckte Mucosa. Pulmonalgefäße weit, zeigen gelbliche Polster.

Aorta mittelweit, zeigt gelbliche Intimapolster.

Schilddrüse vergrößert.

Bauchsitus: Peritonäum spiegelnd. Darmschlingen stark gebläht.

Milz mittelgroß, fest, Pulpa dunkelrot.

Leber vergrößert. Leberparenchym blutreich, von braun-roter Farbe.

Nieren klein. Nierenoberfläche glatt. Nierenrinde schmal. Nierenbecken mittelweit.

Gehirn: weiche Hirnhäute feucht, blutreich. Basale Gehirngefäße mittelweit, zeigen vereinzelte gelbliche Einlagerungen. Großhirnwindungen vor allem frontal und parietal verschmälert. Gehirngewebe auf Schnitt weich, feucht, blutarm. Seitenventrikel ausgeweitet. Großhirnrinde und angrenzende Marklager zeigen stecknadelkopfgroße Cysten. Diese cystischen Bildungen sind disseminiert über die ganze Großhirnrinde und die unmittelbar angrenzenden Partien des Marklagers ausgebreitet. Frontal und parietal, auch occipital sind sie ausgeprägter wie temporal. Kleinhirn, Brücke und verlängertes Mark intakt, ohne Cystenbildungen. Größere Erweichungen finden sich nicht. In den Stammganglien keine Erweichungsherde.

Mikroskopische Untersuchung

Gehirn: in den Schnittpräparaten kann man vor allem bei Markscheidenfärbungen unregelmäßig größere und kleinere vollständige Entmarkungen erkennen, die insbesondere Cortex und subcorticales Gebiet betreffen. Es sind diese Entmarkungsherde nicht präzis abgesetzt. An einzelnen Stellen ist die Entmarkung keine vollständige, manchmal ist ein Markscheidenzerfall vorhanden.

In den kleineren Herden finden sich einzelne Markscheiden immer noch intakt in den weitgehend markscheidenlosen Arealen. Die Gefäße in diesem Bereich zeigen eine Wandhyalinose. Es ist in Umgebung der Gefäße eine Ausweitung vorhanden des Virchow-Robin'schen Raumes. Teilweise häufen sich hier auch Entzündungszellen an bei Abraumreaktionen. Der Entzündungsprozeß scheint ein sekundärer infolge des Gewebsabbaues. Es sind manchmal auch Gitterzellen vorhanden. Es kommt auch zu amyloiden Umwandlungen der Gliazellen. Einige der Entmarkungsherde sind frei von Zellinfiltraten. Im

Cortex selbst sind ausgedehnte Ausfälle vor allem an Ganglienzellen nachzuweisen. Auf große Strecken hin fehlen die Ganglienzellen. Manchmal sind Zellschatten vorhanden. Einzelne der Zellen sind auch stärker gequollen und zeigen einen Verlust der Tigroidsubstanz. Die abschließende pathologisch-anatomische Diagnose lautet:

Linksseitige, hypertonische Herzhypertrophie. Braune Entartung, Oligämie und feine Schwielen des Myocard. Dilatation des rechten und linken Ventrikels. Arterio- und Arteriolosklerose der Nieren. Lungenemphysem. Schleimig-eitrige Tracheobronchitis.

Multiple Erweichungsherde und starke diffuse Entmarkungen der Großhirnrinde und des angrenzenden Marklagers. Hydrocephalus internus. Starke Ausfälle an Ganglienzellen. Atrophie des Großhirncortex.

Epikrise

Der Befund ist ungewöhnlich. Neben den erwähnten Entmarkungen ist die entzündliche Reaktion, welche als symptomatisch aufzufassen ist, eine auffallend starke. Das Primäre scheint die hypertonische Gefäßschädigung mit der Gefäßhyalinose. Die Erweichungen und Entmarkungen scheinen sekundär entstanden.

Anamnese: L. J., 70j., Mann

Aus der Familienanamnese ist zu erfahren, daß der Vater mit 72 Jahren an Herzschlag, die Mutter mit 76 Jahren an Altersschwäche gestorben ist. Geisteskrankheiten sind keine bekannt.

Nach Angaben der Ehefrau des Patienten soll der Mann bis 1 Jahr vor dem Exitus letalis außer Erkältungen immer gesund gewesen sein. Zu diesem Zeitpunkt wurde der Patient wegen eines apoplektischen Insultes in das St. Claraspital, Basel (Dr. Thurnherr), notfallmäßig eingewiesen. Beim Eintritt war der Patient nicht ansprechbar, apathisch. Die Bulbi befanden sich in extremer Rechtslage mit Nystagmus. Es fanden sich leichte Zeichen einer Hemiparese rechts. Der übrige Status war unauffällig, der Blutdruck betrug 160/90. Sämtliche Laborbefunde lagen im Bereiche der Norm.

Kurz nach Eintritt traten wiederholte generalisierte epileptiforme Anfälle auf. Innerhalb weniger Tage kam es zu einer Besserung des Zustandes. Neurologisch blieb eine Dysdiadochokinese beidseits, auch ein Rigor und ein Fingertremor beidseits zurück. Man stellte die Diagnose auf eine generalisierte Arteriosklerose mit intermittierender cerebraler Insuffizienz und Parkinsonismus.

Therapeutisch wurde dem Patienten ein Antiparkinsonmittel und ein Hyaluronsäurepräparat verabreicht. Es wurde auch eine Antikoagulantientherapie

eingeleitet. Etwa zwei Monate nach der Hospitalisation wurde der Patient in gebessertem Zustand nach Hause entlassen.

Wenige Tage nach der Entlassung mußte der Patient unter ähnlichen Krankheitserscheinungen wie bei der ersten Hospitalisation erneut in das St. Claraspital eingeliefert werden. Der Patient blieb mehrere Tage verwirrt, jedoch örtlich orientiert. Er zeigte eine motorische Uruhe mit Zwangsweinen. Der Zustand besserte sich nur langsam unter der Behandlung eines Neuroleptikums.

Bei der weiteren Abklärung ergab das durchgeführte Luftencephalogramm beiderseits große Ventrikelsysteme, jedoch keinen Anhaltspunkt für einen Tumor. Es waren Hinweise für eine allgemeine Gehirnatrophie vorhanden. Der Liquor cerebrospinalis zeigte außer einer leichten Eiweißvermehrung keinen pathologischen Befund. Für eine genuine Epilepsie waren keine Anhaltspunkte vorhanden. Nach etwa 6 Wochen konnte der Patient wieder nach Hause entlassen werden.

Schon 10 Tage nach der zweiten Entlassung mußte der Patient zum dritten Male hospitalisiert werden. Diesmal wurde er in der psychiatrischen Klinik Hasenbühl in Liestal (Direktor Dr. A. Tschudin) aufgenommen. Bei Spitaleintritt war der Patient verwirrt und unansprechbar. Die Behandlung mit einem Theophyllinderivat und einem Strophanthosid führte zu einer deutlichen Besserung.

Das Zustandsbild zeigte eine mangelhafte zeitliche Orientierung, Wortfindungsschwierigkeiten, Perseverationen, Auffassungsstörungen, Verlangsamung, Merkfähigkeitsdefekte, Frischgedächtnisstörungen. Nach einem Monat war es möglich den Mann wiederum in gebessertem Zustand zu entlassen.

Drei Wochen später, ein halbes Jahr vor dem Tode, wurde der Patient wiederum in die psychiatrische Klinik Hasenbühl in Liestal eingewiesen. Wie bei den vorigen Spitaleintritten war der Patient verwirrt, unansprechbar. Trotz der Therapie (Digitalispräparat, Analepticum, Vitaminpräparat) war keine eindeutige Besserung zu erzielen. Der Patient blieb bis zu seinem Tode, der unter Temperaturanstieg auf 39 Grad und Pulsbeschleunigung auf 120/min. eintrat, desorientiert, ein affektiver oder intellektueller Kontakt konnte nicht mehr hergestellt werden, das Alt- und Frischgedächtnis sowie die Merkfähigkeit waren erloschen.

Am Nachmittag des Todestages wurde der Patient unruhig, stürzte und erlitt dabei eine Kopfverletzung. Die klinische Diagnose beim Ableben des Mannes lautete:

Arteriosclerosis cerebri. Pneumonie. Kopfverletzung.

Die Autopsie SN 799/63 (Protokoll auszugsweise) ergab: Leiche eines untergewichtigen asthenischen Mannes.

Brustsitus: Lungenränder berühren sich in der Medianlinie. Rechte Pleurahöhle obliteriert.

Herzgröße entspricht der Größe der Leichenfaust. Linke Wand verdickt von 18 mm. Linker Vorhof erweitert, rechte Kammer schlaff, fettdurch-

wachsen. Rechter Vorhof erweitert. Herzklappen zart, Myocard braunrot, feucht. Kranzgefäße mittelweit, zeigen gelbe Plaques.

Aorta zeigt Geschwürbildungen.

Lungen gut lufthaltig. Bronchien schleimig belegt.

Haselnußgroßer Nierentumor rechts.

Gehirn: Basalarterien ektatisch, zeigen zahlreiche Wandverhärtungen und Flecken. Gehirn gleichmäßig konfiguriert. Gehirngewebe flüssigkeitsreich. Im Marklager der Parietallappen und auch vor allem der Occipitallappen finden sich überall kleine Cysten. Ventrikel weit, Liquor klar.

Mikroskopische Untersuchung

Gehirn: im Gehirn lassen sich überall unregelmäßige Entmarkungen erkennen. Diese Entmarkungen sind im Cortex und im subcorticalen Gebiet vorhanden. Es scheint eine gewisse Häufung dieser Entmarkungsstellen unmittelbar im Grenzgebiet Rinde und Mark vorzuliegen. Es sind hier diese Entmarkungen fast überall vollständige. Die Entmarkungsherde selbst sind wenig präzis abgesetzt. In einzelnen der Herde finden sich noch in Untergang befindliche Markscheiden. Es sind zum Teil die Achsenzylinder erhalten. Die Gefäße sind gleichmäßig und stark durchblutet. Die Gefäße in der Umgebung, teilweise auch Gefäße in den Entmarkungsherden, zeichnen sich durch eine wesentliche Hyalinose aus.

Niere: der untersuchte Tumor erweist sich histologisch als ein typisches Hypernephrom. Er baut sich aus großen optisch leeren Zellen auf. Die Geschwulst ist gut vascularisiert. Der Tumor zeigt deutlich infiltratives Wachstum.

Die abschließende pathologisch-anatomische Diagnose lautet:

Linksseitige hypertonische Herzhypertrophie. Erschlaffung und Dilatation vor allem des rechten Herzens. Braune Entartung des Myocard. Braune Entartung und leichte Verfettung des Leberparenchym. Stauungsinduration der Milz. Kleines Hypernephrom der rechten Niere. Sklerose und Ektasie der basalen Gehirngefäße. Multiple kleine Entmarkungsherde, vor allem im Marklager der Parietal- und Occipitallappen. Leichter Hydrocephalus internus. Oedematöse Schwellung des Gehirnes.

Gemeinsam zeigen beide Beobachtungen eigentümliche, herdförmige, multiple Entmarkungen. Es stellt sich die Frage, ob ein myelolytischer Stoff von der Blutbahn in das Gehirn eingedrungen ist.

Es stellt sich das Problem, ob die bei der Hypertonie vorkommende Hyalinose der Cerebralarteriolen eine derartige starke Entmarkung zur Folge gehabt haben kann, oder ob Erweichungen und Entmarkung ein von der Hypertension unabhängiger Prozeß ist.

Entmarkungen im Gehirn können nach ganz verschiedenen Prozessen auftreten. Der Begriff der Entmarkungsencephalomyelitiden umfaßt nach *Peters:*

1. Die multiple Sklerose.
2. Die sklerosierende Entzündung des Hemisphärenmarks.
3. Die konzentrische Sklerose.
4. Die Neuromyelitis optica.

Bei diesen Erkrankungen finden wir eine früh auftretende Entmarkung bei gleichzeitig auffallender Resistenz der Achsenzylinder und der Nervenzellen. Histologisch weisen die Läsionen keine grundsätzlichen Verschiedenheiten auf. Der Entmarkung folgen gliöse und mesenchymale Abbau- sowie Organisationsvorgänge.

Die Differentialdiagnose wird gestellt auf Grund der Lokalisation und der Ausbreitung der Entmarkungsherde. Bei der multiplen Sklerose herrscht die Diskontinuität des Markscheidenzerfalls vor. Die akute multiple Sklerose wird durch den viel rascheren Ablauf der Erkrankung von der gewöhnlichen multiplen Sklerose abgegrenzt. Die sklerosierende Entzündung des Hemisphärenmarks ist durch ihre zusammenhängenden Entmarkungen im Marklager beider Großhirnhemisphären gekennzeichnet.

Die konzentrische Sklerose weist eine kugelschalenartige Schichtung der Entmarkung auf. Bei der Neuromyelitis optica sind die Herde auf den Opticus und das Rückenmark beschränkt.

Makroskopisch findet sich bei diesen Erkrankungen öfters eine Gehirnatrophie mit Hydrocephalus internus e vacuo. Die frischen Herde erscheinen weich, spongiös, sie sind öfters stark hyperämisch. Die alten Herde sind hart, infolge Gliawucherungen zu sklerotischen Narben umgewandelt.

Die Entmarkungsherde können diffus im Gehirn verteilt sein, meistens sind sie paraventrikulär angeordnet und liegen der inneren Gehirnoberfläche an. Das Rückenmark ist fast regelmäßig ebenfalls befallen.

Mikroskopisch erkennt man die typische, scharfe Begrenzung der Entmarkungsherde vor allem bei den alten, weniger bei den frischen Herden. Die Entmarkungsherde sind gefäßabhängig. Sie breiten sich nicht keilförmig aus, wie es dem Versorgungsgebiet des Gefäßes entsprechen würde, sondern diffus, gleichmäßig in allen Richtungen, so daß man die Art der Ausbreitung vergleicht mit der Ausbreitung eines Farbkleckses von der Tinte auf einem Papier. *Hallervorden und Spatz* zeigen, daß Trypanblau, das wochenlang in kleinen Mengen in den Liquor von Kaninchen injiziert wird, von der äußeren und inneren Oberfläche des Gehirnes — unabhängig der Gehirnstrukturen — in das Cerebrum hineindiffundiert. *Peters* nimmt an, daß die zur Entmarkung führende Noxe aus einem Gefäß austritt und anschließend eine gefäßunabhängige Schädigung im Gehirn hervorruft.

Bis vor kurzem glaubte man, daß die Achsenzylinder weitgehend verschont bleiben. Durch verbesserte Darstellungsmethoden zeigt sich, daß die Nervenfasern ebenfalls Untergänge und Degenerationen aufweisen können. Sowohl die Markscheide wie das Axon werde geschädigt. Die resistenteren Achsenzylinder können sich erholen, die Markscheiden dagegen werden nekrotisch und abgebaut.

Die perivasculären Ödeme sind sekundäre Phänomene und durch vermehrte Untergänge von Achsenzylindern hervorgerufen.

An der Glia sind Abbauvorgänge zu beobachten. Es werden Körnchenzellen gebildet. Es handelt sich um Abraumvorgänge infolge der zu Grunde gegangenen Markscheiden. Es werden die fetthaltigen Abbauprodukte der Markscheiden schließlich in die perivasculären Lymphräume abtransportiert. In sehr aktiven

Herden kann auch die Makroglia am Abbauprozeß beteiligt sein. Die Astrozyten vermögen in solchen Fällen Fett zu speichern.

Die wesentliche Aufgabe der Makroglia besteht in einer reparativen Tätigkeit. Die Glia vermag größere Herde nicht zu ersetzen. Die Glia selbst kann durch die zur Entmarkung führende Noxe geschädigt werden, wobei die Oligodendroglia am empfindlichsten zu sein scheint.

Zuweilen ist das Mesenchym in die Organisation der Entmarkungsherde einbezogen. Es bilden sich argentophile Fibrillen, selten kollagene Fasern.

Für das Zustandekommen der mesenchymalen Proliferation scheint die Ausdehnung und die Aktivität der Entmarkungsherde nicht von grundlegender Bedeutung zu sein. Erst der Durchbruch der perivasculären gliösen Grenzmembran führt zur mesenchymalen Wucherung. Ein entzündlicher Reiz ist wohl der entscheidende Faktor zur Auslösung der bindegewebigen Proliferation.

In frischen Herden findet sich eine Vermehrung und Schwellung von Endothelzellen. Der arterielle, capilläre und venöse Gefäßabschnitt ist betroffen. Gelegentlich kann die ganze Gefäßwand erfaßt werden.

Ältere Herde zeigen oft eine homogene hyaline Wandverbreiterung mehrerer Gefäße. Gefäßveränderungen können auch ganz fehlen. Eine Gefäßläsion, als Zeichen der direkten Wandschädigung durch die Noxe kann morphologisch nicht nachgewiesen werden.

Bei starkem Gewebszerfall sind die Infiltrate besonders stark ausgeprägt. Es handelt sich dabei um resorptiv-entzündliche Phänomene. *Putnam, Hassin, u. a.*, sind der Auffassung, daß bei der Multiplen Sklerose alle entzündlichen Erscheinungen symptomatischer Natur seien.

Es ist noch zu erwähnen, daß die Ganglienzellen auffallend resistent sind. Nur vereinzelt kommt es zu Nervenzelldegenerationen und zu Zellnekrosen. Es können Schwellungen der Ganglienzellen mit Tigrolysen auftreten. Zuweilen kommt es auch zur Atrophie der Ganglienzellen mit Verklumpung des Tigroids.

Die histopathologische Darstellung zeigt, daß die Veränderungen, welche bei der Multiplen Sklerose auftreten ähnlich, z. T. fast identisch sein können den Befunden, wie sie in den

eigenen Beobachtungen erhoben wurden. Es ist jedoch zu bemerken, daß die scharf, wie ausgestanzt erscheinenden älteren Herde der Multiplen Sklerose nicht vorliegen. In den eigenen Untersuchungen sind im allgemeinen die Entmarkungsherde unscharf begrenzt. Die für die Multiple Sklerose charakteristische periventrikuläre Anordnung der Entmarkungsherde fehlt. Die Herde stehen in topographischer Korrelation zu der subcorticalen Hyalinose. Bei den zwei eigenen Beobachtungen liegt ein ausgeprägter Ganglienzellschwund vor. Bei der Multiplen Sklerose sind die Ganglienzellen auffallend resistent.

Es stellt sich die Frage, ob die Gefäßhyalinose zu Entmarkungen führen kann.

Die Hyalinose der Cerebralgefäße ist an sich eine häufige, typische Erscheinung der Hypertonie. *Spatz* bezeichnet den Prozeß als nicht arteriosklerotische Gefäßerkrankung, welche engste Beziehungen zur genuinen Hypertonie aufweist. Betroffen sind vor allem die intracerebralen kleinkalibrigen Arterien und Arteriolen. Oft sind nur kurze Segmente hyalinotisch verändert. Eine Prädilektionsstelle, z. B. bei Aufzweigung der Gefäße kann nicht nachgewiesen werden.

Die ersten Gefäßveränderungen treten in Form von subintimalen Quellungen auf, die eine immer weiter peripherwärts schreitende Fibrose bedingt. Nach Erreichung einer gewissen Dicke kommt es zur allgemeinen Hyalinose. Bei den Arteriolen lagert sich nach subintimalen Aufquellungen Hyalin ab, ohne daß primär eine bindegewebige Umwandlung auftritt. Es wird das als ein Gerinnungs- oder Fällungsphänomen aufgefaßt.

Histologisch findet sich eine strukturlose Masse, welche das ganze Gefäßlumen umfaßt. In der hyalinen Substanz finden sich fettige Beimengungen. Nach *Scholz* handelt es sich um eine sekundäre Fettablagerung. Andere wieder vertreten die Ansicht, die Fettbeimengung sei primär und die Lipoide würden nur sekundär in Erscheinung treten, wie das bei der sog. Lipoidphanerose der Fall ist *(Anders, Eicke)*.

Die Hyalinose kann nicht in kausalem Zusammenhang mit der Entmarkung stehen, da zu erwarten wäre, daß bei der Hypertonie mit der Cerebralgefäßläsion viel öfters Entmarkungen auftreten würden.

Es wurden, neben den Erweichungen als arteriosklerotische Gehirnveränderungen, subcorticale, unscharf begrenzte Entmarkungen beschrieben, die in räumlicher Beziehung zu den arteriosklerotisch veränderten Gefäßen zu stehen scheinen *(Alzheimer)*. Auch bei der sog. Binswanger'schen Encephalopathie wurden multiple subcorticale Entmarkungsherde beobachtet. In letzterem Falle findet sich eine Atrophie, die besonders das Occipitalmark befällt.

Es scheint, daß diese Veränderungen nicht durch arterielle Störungen mit Sauerstoffmangel bedingt sind, sondern durch venöse Stauungen mit oedematöser Durchtränkung des Gewebes, wie *Stochdorf und Meessen* angeben.

Es stellt sich hier das Problem, ob in den eigenen Beobachtungen eine eigentliche Entmarkungskrankheit vorliegt. Es läßt sich eine echte Entmarkungskrankheit ablehnen. Die unscharfe Begrenzung der entmarkten Gebiete und das frei bleiben der ventrikelnahen Areale schließen eine Multiple Sklerose aus. Zudem haben diese Entmarkungsherde eine eigenartige topographische Ausbreitung. Sie sind auf den Cortex des Großhirns und das subcorticale Gebiet beschränkt und finden sich zudem in einem Gebiet, welches noch andere Läsionen aufweist wie starke Schädigungen der Ganglienzellen.

Es ist naheliegend, einen Zusammenhang mit Störungen an die Blutgehirnschranke anzunehmen.

Viele Strukturen wurden als Träger der Bluthirnschranke angesehen (perivasculäre Grundsubstanz, Gliaendplatten, Oligodendroglia u. a.). Nach *Morley und Jefferson* ist die chemische Zusammensetzung der Gehirnsubstanz, in der sich die Kapillaren befinden, maßgeblich für die Bluthirnschranke. Letztere würde somit nicht eine Eigenschaft der Gehirnkapillarendothelien darstellen.

Nach *Aird und Becker* wird heute das Endothel der Gehirnkapillaren als wesentlicher Bestandteil der Blutgehirnschranke angesehen. Farbstoffe dringen in die Endothelien der Gehirngefäße ein und lagern sich hier ab. Bestimmte Farbstoffe werden jedoch nicht im Gehirn selbst gefunden. Ferner bewirken diese Stoffe, daß markierte Substanzen in geringerem Umfange in das Gehirn eindringen.

Nach *Aird und Becker weisen* folgende Tatsachen auf die wichtige Rolle des Endothels als Träger der Blutgehirnschranke hin:

1. I. v. injiziertes Diodrast oder Luftembolien, die primär wahrscheinlich das Kapillargefäß lädieren, können einen Zusammenbruch der Blutgehirnschranke bewirken.

2. Gewisse Substanzen dringen leicht vom Liquor cerebrospinalis in das Gehirn ein, jedoch nicht wenn sie i. v. verabreicht werden. Dies scheint zum Teil dadurch bedingt, daß die betreffenden Substanzen im Blut an die Proteine gebunden sind. Diese Tatsache allein kann aber nach *Aird und Becker* nicht das schnellere Eindringen der betreffenden Stoffe in das Gehirn erklären.

3. Die Endotheldurchläßigkeit des cerebrovasculären Systems für wasserlösliche Substanzen ist gering.

Die beiden Autoren erwähnen folgende, besonders eindrucksvolle Experimente:

Nach Elektroschock konnte spectrochemisch festgestellt werden, daß Cocain in vermehrtem Ausmaße in das Gehirn eindringt. Dies bewirkte physiologische Veränderungen, das Elektroencephalogramm zeigte Dysrhythmien. Bei Wiederholung des Experimentes nach i. v. Injektion von Trypanrot wurde weniger Cocain im Zentralnervensystem gefunden. Es lagen keine physiologische Störungen vor, das Elektroencephalogramm blieb normal. In diesen Fällen ist die Blutgehirnschrankenfunktion praktisch durch das Gefäßendothel bedingt. Ein ähnlicher protektiver Effekt konnte bei der Epilepsie im Tierversuch und in klinischen Fällen festgestellt werden, wie *Aird und Becker* angeben.

Nach *Dobbing* ist keine Struktur, weder das Endothel noch die Gliaendplatten als sicheres morphologisches Substrat der Blutgehirnschranke anzusehen. Auch *Aird und Becker* sind der Auffassung, daß das Gefäßendothel nicht der alleinige Träger der Blutgehirnschranke sein könne. Beide Autoren kommen zum Schluß, daß die Blutgehirnschranke im heutigen Stand der Kenntnisse- weder eine einzige anatomische Struktur, noch eine funktionelle Einheit darstelle. Vielmehr handle es sich dabei um ein System mehrerer Mechanismen, wobei allerdings das Gehirngefäßendothel von zentraler Bedeutung sei.

Da nach *Pentschew* die Schrankenfunktion überall dort fehlt, wo keine perivasculäre Gliamembran vorliegt, muß nach diesem

Autor angenommen werden, daß auch der membrana gliae limitans eine gewisse Bedeutung für die Blutgehirnschrankenfunktion zukommt. *Pentschew* stellt fest, daß eine Korrelation zwischen der Lipoidlöslichkeit eines Stoffes und seiner Durchtrittsfähigkeit in das Gehirn vorliege. Demnach würden Lipoide am Aufbau der Blutgehirnschranke maßgeblich beteiligt sein.

Bei fokalen Läsionen des Gehirns, z. B. bei einem Tumor, Erweichung oder Entzündungen werden nach *Dobbing* Stoffe, wie Trypanblau oder Bilirubin, die normalerweise nicht in das Gehirn eindringen, in die lädierten Gehirnstrukturen abgelagert. Es handelt sich dabei um einen unspezifischen Mechanismus der Erhöhung der Kapillardurchläßigkeit. In diesem Zusammenhang erwähnt *Dobbing*, daß bei Kernikterus der Neugeborenen das Bilirubin sich in primär, meistens anoxämisch geschädigten Strukturen ablagert. Das niedergeschlagene Bilirubin spielt lediglich die Rolle eines Indikators und ist nicht als Folge der Immaturität des Gehirns bei einer noch nicht ausgebildeten Blutgehirnschranke aufzufassen.

Dobbings kritische Betrachtungen zielen nicht darauf hin, die Blutgehirnschranke als solches abzulehnen. Es wird lediglich darauf aufmerksam gemacht, daß bei der Auswertung der Versuche beim Studium der Blutgehirnschranke nicht alle Faktoren berücksichtigt worden sind und es dadurch zu irrtümlichen Beweisführungen der Blutgehirnschranke gekommen ist.

Nach *Aird, Becker, Dobbing* sind die Kenntnisse über die Blutgehirnschranke noch ungenügend. Immer mehr wird die Auffassung der Blutgehirnschranke als Struktur verlassen. Man spricht mehr von einem Mechanismus der Blutgehirnschranke.

IV. Zusammenfassung

In zwei Beobachtungen von Hypertonie mit hypertensiven Gefäßschädigungen des Gehirns fanden sich multiple Entmarkungen von Cortex und subcorticalem Gebiet. Neben Gefäßhyalinosen fanden sich auch Ganglienzellausfälle.

Die Art der Entmarkung ist verschieden von solchen bei den sog. Entmarkungsencephalomyelitiden. Auffallend bleibt die Erkrankung eines ganz bestimmten Gebietes.

Es ist die Möglichkeit vorhanden, daß ein Markscheiden auflösender Stoff aus den durch die Hypertension vorgeschädigten Gefäßen austrat. Die Schädigung geht wohl auf besondere Zirkulationsstörungen zurück und ist vergleichbar Entmarkungen, wie sie bei Herzfehlern oder Intoxikationen im Gehirn auftreten können.

Die gleichzeitge Schädigung an Ganglienzellen des Großhirncortex — einer besonders vulnerablen Zelle — weist auf anoxämische Schädigung hin.

LITERATURVERZEICHNIS

Aird, R. B., u. Becker, R. A.: The blood-brain barrier in clinical disease, a review. J. Nerv. Ment. Dis. 136/6:517–526 (1963).

Anders, H. E., u. Eicke, W. J.: Die Gehirngefäße beim Hochdruck. Arch. f. Psychiatr. 112,1 (1940).

Alzheimer, A.: Die arteriosklerotische Atrophie des Gehirnes. Allg. Z. Psychiatr. 51,809–812 (1895).

Binswanger, O.: Die Abgrenzung der allgemeinen progressiven Paralyse. Allg. Z. Psychiatr. 52,488–520 (1896).

Dobbing, J.: The blood-brain barrier. Physiological reviews 41/1,130–180 (1961).

Hallervorden, J., u. Spatz, H.: Über die konzentrische Sklerose und die physikalisch-chemischen Faktoren bei der Ausbreitung von Entmarkungsprozessen. Arch f. Psychiatr. 98,641 (1933).

Hassin, G.: Pathologic features of multiple Sclerosis and allied conditions. Arch. of. Neur. 38, 713–724 (1937).

Morley, T. P., u. Jefferson, G.: Use of radioactive phosphorus in mapping brain tumours at operation. Brit. Med. J. 2,575–578 (1952).

Peters, G.: Hdb. spez. path. Anatomie und Histologie 13/2, 519–571, Springer-Verlag Berlin (1958).

Pentschew, A.: Hdb. spez. path. Anatomie und Histologie 13/2,1917–1920, Springer-Verlag Berlin (1958).

Putnam, T. J.: Evidences on vascular occlusion in multiple sclerosis and «encephalomyelitis». Arch. of Neur. 37, 1298–1321 (1937).

Spatz, H.: Pathologische Anatomie der Kreislaufstörungen des Gehirns. Z. Neur. 167,301–357 (1939).

Scholz, W. u. Nieto D.: Studien zur Pathologie der Hirngefäße. I. Fibrose und Hyalinose. Z. Neur. 162,675–693 (1938).

Stochdorf, O., u. Meessen, H.: Hdb. path. Anatomie und Histologie 13/1,1486–1498, Springer-Verlag Berlin (1957).

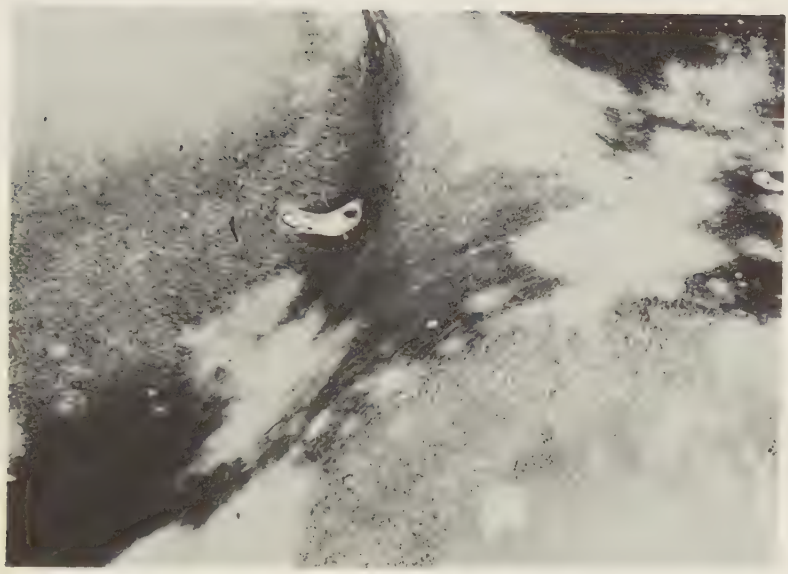

Abb. 1.

Großhirnmark mit Cortex. Unregelmäßige und teilweise unscharf sich abgrenzende Entmarkungen. (Markscheidenfärbung)

SN 1854/62 Verg. 1:13,5

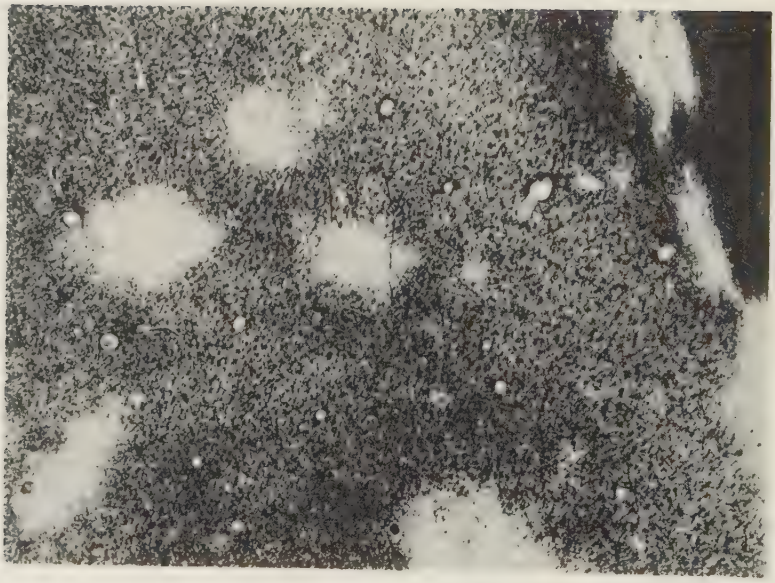

Abb. 2

Großhirnmark mit vollständigen, zum Teil kleinen, sich unscharf absetzenden Entmarkungen. (Markscheidenfärbung)
SN 1854/62

Vergr. 1:23

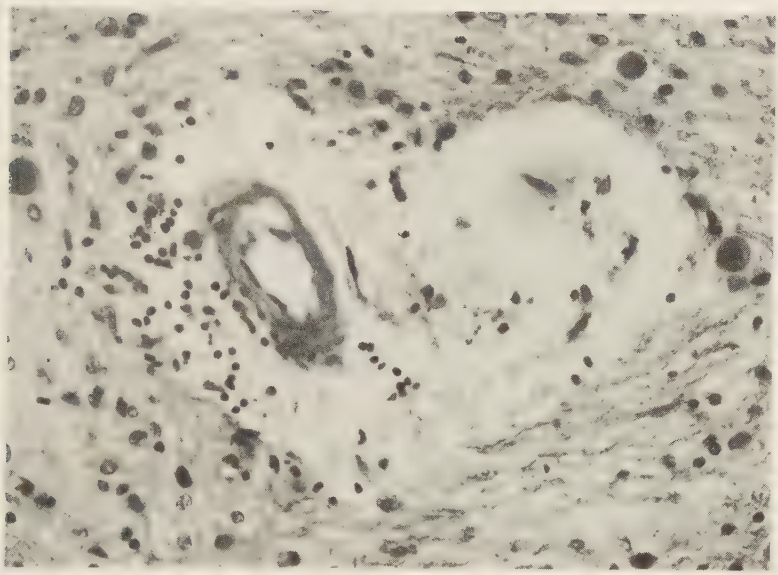

Abb. 3

Gehirngefäß mit Ausweitung des Virchow-Robin'schen Raumes. Gefäßwandhyalinisierung und leichte Entzündung.
Paraffinschnitt.
SN 1854/62 Vergr. 1:250